

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 07. 021

罕见病病例

## 以噬血细胞综合征起病的赖氨酸尿性蛋白耐受不良 1 例并文献复习

葛兰兰 陈新 杨艳君

作者单位: 050000 石家庄 河北省儿童医院肾脏免疫科

通信作者: 杨艳君 E-mail: yyg810811@163.com



【摘要】 报道 1 例以噬血细胞综合征起病的赖氨酸尿性蛋白耐受不良患儿的临床资料 ,并进行文献复习。

【关键词】 赖氨酸尿性蛋白耐受不良; 噬血细胞综合征; SLC7A7 基因; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R725.9

【文献标识码】 B

**A case of lysinuric protein intolerance starting with hemophagocytic syndrome with literature review** Ge Lanlan ,Chen Xin ,Yang Yanjun. Department of Nephrology and Immunology ,Children ' s Hospital of Hebei Province ,Shijiazhuang 050000 ,China

Corresponding author: Yang Yanjun E-mail: yyg810811@163.com

【Abstract】 Report the clinical data of a patient with lysinuric protein intolerance with hemophagocytic syndrome ,and review the literature.

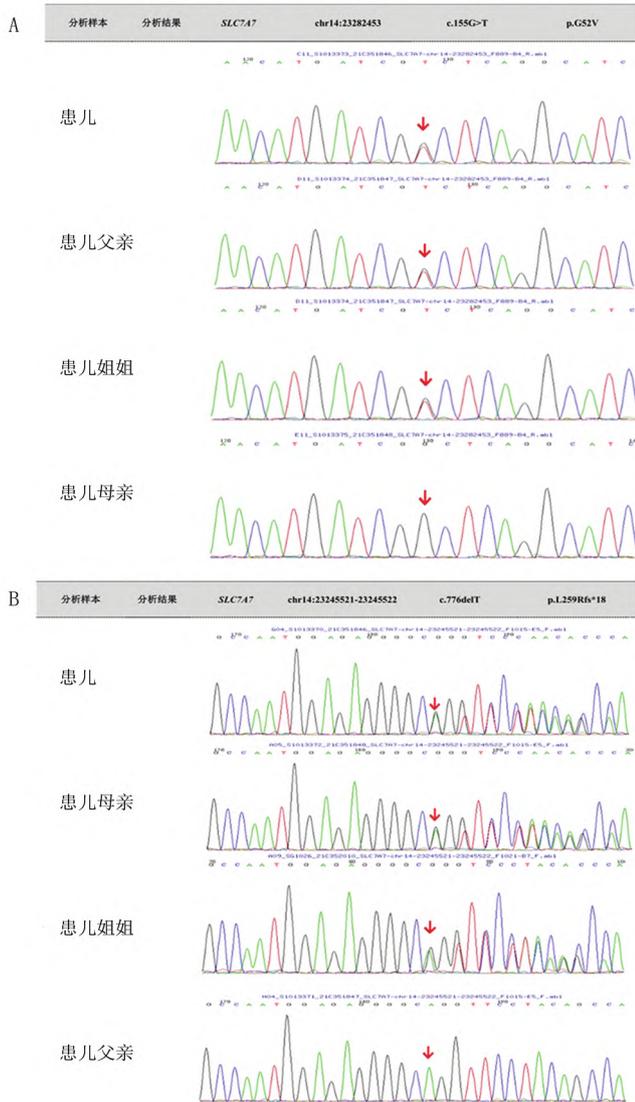
【Key words】 Lysinuric protein intolerance; Hemophagocytic syndrome; SLC7A7 gene; Diagnosis; Treatment

患儿 ,女 ,1 岁 11 个月 ,因“间断发热、咳嗽 10 d”于 2023 年 5 月 9 日入院。患儿系第 2 胎第 2 产 ,足月顺产 ,生后有呼吸急促 ,未诊治;平素进食母乳及配方奶粉 ,喜食米饭、青菜。父母体健、非近亲结婚;姐姐 8 岁 ,自幼不喜蛋白饮食 ,身高较同龄儿矮。入院体格检查:身高 82 cm ( < P25 ) ,体质量 10 kg ( < P10 ) ; T 38. 5℃ , P 150 次 /min , R 64 次 /min , BP 86/52 mmHg , SaO<sub>2</sub> 97%。神清、反应可;呼吸浅快 ,两肺呼吸音粗 ,未闻及干湿性啰音;心律规整 ,心音有力 ,未闻及杂音;腹胀隆、软 ,肝肋下约 5.5 cm、剑突下 4 cm ,脾肋下 3 cm ,质软边钝;四肢肌力、肌张力正常;神经系统未见阳性体征。实验室检查:WBC 7.3 × 10<sup>9</sup> /L , NE 4.2 × 10<sup>9</sup> /L , Hb 76 g/L , PLT 84 × 10<sup>9</sup> /L , CRP 44.1 mg/L ; ESR 72 mm/h ; 血清铁蛋白 ( SF ) 3 020 μg/L ; AST 94 U/L , ALT 171 U/L , LDH 2 126 U/L , α-羟丁酸脱氢酶 ( HBDH ) 1 493 U/L ; TG 3.96 mmol/L ; 骨髓象示三系增生;抗核抗体滴度 1:160 ; 免疫球蛋白 IgG 26.66 g/L ; Ro52KD 及 SSA 阳性 , ds-DNA 弱阳性; cANCA 阳性;多重呼吸道病原、痰培养、肺炎支原体抗体、G 试验、GM 试验、T-SPOT、EBV-PCR、CMV-PCR、肺泡灌洗液宏基因、细菌培养均阴性 ,其余未见明显异常。腹部超声检查示肝脾增大;胸部 CT 提示双肺病变 ,肺间质改变明显。初步考虑风湿免疫性疾病继发噬血细胞综合征 ,治疗上先后予大剂量甲泼尼龙、人免疫球蛋白、环磷酰胺等对症治疗。患儿体温恢复正常 ,仍有呼吸急促、肝脾大 ,复查肺部 CT 提示肺间质病变无明显改善 ,且住院期间出现抽搐、意识障碍、肌张力减低等症状。考虑患儿发病年龄小、生长发育落后 ,为进一步除外内分泌遗传代谢病 ,进行血尿遗传代谢病筛查 ,血串联质谱查:丙氨酸 490.21 μmol/L ( 参考值 50 ~ 450 μmol/L ) 、甲硫氨酸 62.29 μmol/L ( 参考值 8 ~ 50 μmol/L ) 。征得家长同意

后对患儿及父母进行基因检查 ,基因测序示 SLC7A7 基因存在 2 个杂合突变: c. 155G > T ( p. G52V ) 、 c. 776delT ( p. L259Rfs\* 18 ) ;对患儿姐姐行基因验证 ,存在与患儿相同杂合变异 ( 图 1 ) 。综合患儿临床表现及相关检查结果确诊为赖氨酸尿性蛋白耐受不良、继发性噬血细胞综合征 ,予低蛋白饮食 ,并口服瓜氨酸 ,逐渐减停激素 ,患儿病情好转 ,于 6 月 25 日出院。

讨 论 赖氨酸蛋白耐受不良 ( Lysinuric protein intolerance , LPI ; OMIM#222700 ) 是一种由 14 号染色体 q11.2 位点上 SLC7A7 基因突变引起的常染色体隐性遗传病。该病于 1965 年由芬兰学者 Perheentupa 首次报道 ,芬兰发病率最高 ,为 1 / 76 000 ,其次是日本、意大利 ,世界各地散发 ,国内对该病仅有零星报道<sup>[1-3]</sup>。SLC7A7 基因编码 y + L 氨基酸转运体-1 ( y + LAT-1 ) 蛋白 ,它与 SLC3A2 编码的 4F2 重链 ( 4F2hc ) 蛋白杂化 ,形成阳离子氨基酸 ( CAA ) 交换器。SLC7A7 基因突变时 CAA 转运缺陷 ,影响其在小肠的吸收和肾脏的重吸收 ,导致赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸的缺乏 ,引起蛋白质营养不良 ,进而引起呼吸、血液、泌尿和消化等多个系统损害。

LPI 是一种多系统受累的疾病 ,任何年龄均可发病 ,婴幼儿时期多无明显症状 ,断乳后可出现呕吐、腹泻、喂养困难、生长缓慢、骨质疏松、肺间质病变等多种潜在症状及并发症。而 LPI 合并噬血细胞综合征 ( HLH ) 是较罕见且严重的并发症。通过中国知网、万方医学网、Pubmed 检索 LPI 相关 HLH ,仅有 3 例报道<sup>[6-8]</sup>。噬血细胞综合征是一类由原发或继发性免疫异常导致的过度炎症反应综合征。HLH 的免疫调节异常主要由淋巴细胞、单核-巨噬细胞系统的过度激活、增殖 ,分泌大量炎症因子而引起一系列炎性反应。Rotoli 等<sup>[9]</sup>的研究证明 , y + L 系统介导的精氨酸转运由单核-巨噬细胞的 y + LAT1 ( SLC7A7 编码)



注: A. 患儿及父亲、姐姐携带 c. 155G > T ( p. G52V) 错义突变, 患儿母亲不携带该突变; B. 患儿及母亲、姐姐携带 c. 776delT ( p. L259Rfs\* 18) 移码突变, 患儿父亲不携带该突变。

图 1 患儿及其父母、姐姐的基因测序结果

和成纤维细胞中的  $\gamma$  + LAT2 ( SLC7A6 编码) 参与  $\gamma$  + LAT2 可弥补大多数组织中  $\gamma$  + LAT1 转运体的活性缺陷。而 SLC7A7 基因突变导致 LPI 患者免疫细胞中  $\gamma$  + LAT1 蛋白功能缺陷, 引起精氨酸转运障碍, 导致精氨酸蓄积, 由于精氨酸是内源性 NO 合成的前体亚基, 从而导致细胞内炎性介质 NO 过量, 可致 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞异常活化, 产生大量细胞因子激活免疫反应, 异常的免疫活化可导致自身免疫性疾病、免疫介导的器官损伤、噬血细胞综合征、肝脾肿大、肾脏疾病、肺损伤等<sup>[10]</sup>。

国际组织细胞协会 2004 年制定了噬血细胞综合征的诊断标准<sup>[11]</sup>: (1) 发热; (2) 脾肿大; (3) 外周血细胞减少; 上述 3 项至少累及 2 项; (4) 高三酰甘油血症和低纤维蛋白原血症; (5) 骨髓、脾脏或淋巴结找到噬血细胞, 无恶性肿瘤证据; (6) 自然杀伤细胞的活性降低或完全缺失; (7) 血清铁蛋白 > 500  $\mu\text{g/L}$ ; (8) 可溶性 CD25 > 2 400 U/ml。满足上述标准 8 项中的 5 项即

可诊断为噬血细胞综合征。本例患儿存在发热、脾大、血常规二系减低、高三酰甘油血症、铁蛋白 > 500  $\mu\text{g/L}$ , 可诊断为噬血细胞综合征, 初步考虑由风湿免疫性疾病继发, 但经抗炎、抑制免疫等对症治疗后病情无明显改善, 甚至出现神经系统受累, 最终经基因测序结合患儿临床症状确诊原发病为 LPI, 经低蛋白饮食、应用瓜氨酸治疗后病情好转。

综上所述, LPI 是一种全身性疾病, 临床表现多样, 可引起多种并发症, 噬血细胞综合征是最为罕见且凶险的一种, 发病机制可能与单核-巨噬细胞内精氨酸转运障碍有关。LPI 的治疗主要以控制饮食为主, 避免进食高蛋白食物并口服瓜氨酸等。该病临床表现缺乏特异性, 对于高度怀疑该病患儿应尽早进行基因检测, 以免漏诊及误诊。

参考文献

- [1] 王碧玉, 曹玲. 赖氨酸尿性蛋白耐受不良继发肺泡蛋白沉积症 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(6): 473-477. DOI: 10.19538/j.ek2018060617.
- [2] 郝会民, 杨海花, 沈凌花, 等. 赖氨酸尿性蛋白耐受不良临床与 SLC7A7 基因变异分析一例 [EB/OL]. 中国临床案例成果数据库 2021 3(1): E167. DOI: 10.3760/cma.j.cmc.2021.e00167.
- [3] 崔冬, 胡宇慧, 唐根, 等. 3 例赖氨酸尿性蛋白耐受不良患儿的临床特点及 SLC7A7 基因突变分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(4): 375-380. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.04.014.
- [4] 杨琴, 马红玲, 郑跃杰. 以肺间质疾病为主要表现的赖氨酸尿性蛋白耐受不良一例 [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 60-62. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.01.014.
- [5] 易迎晴, 钟礼立, 王珍, 等. 赖氨酸尿性蛋白耐受不良 1 例报告 [J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(6): 477-480. DOI: 10.19538/j.ek2023060614.
- [6] Quederni M, Ben Khaled M, Rekaya S, et al. A nine-month-old-boy with Atypical Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis 2017, 9(1): e2017057. DOI: 10.4084/MJHID.2017.057.
- [7] Alqarajeh F, Omorodion J, Bosfield K, et al. Lysinuric protein intolerance: Pearls to detect this otherwise easily missed diagnosis [J]. Transl Sci Rare Dis, 2020, 5(1-2): 81-86. DOI: 10.3233/TRD-190035.
- [8] Matsukawa Y, Sakamoto K, Ikeda Y, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome due to lysinuric protein intolerance: A patient with a novel compound heterozygous pathogenic variant in SLC7A7 [J]. Int J Hematol 2022, 116(4): 635-638. DOI: 10.1007/s12185-022-03375-z.
- [9] Rotoli BM, Barilli A, Visigalli R, et al.  $\gamma$  + LAT1 and  $\gamma$  + LAT2 contribution to arginine uptake in different human cell models: Implications in the pathophysiology of Lysinuric protein intolerance [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 921-929. DOI: 10.1111/jcmm.14801.
- [10] Noguchi A, Takahashi T. Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance [J]. J Hum Genet 2019, 64(9): 849-858. DOI: 10.1038/s10038-019-0620-6.
- [11] Henter JI, Home A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer 2007, 48(2): 124131. DOI: 10.1002/pbc.21039.

(收稿日期: 2024-01-10)